

USE OF PARACELLULAR ABSORPTION ENHANCERS SUCH AS GLUCOSE FOR ENHANCING THE ABSORPTION OF HISTAMINE H2-ANTAGONISTS

Patent number: JP10511637T

Publication date: 1998-11-10

Inventor:

Applicant:

Classification:

- **International:** A61K9/20; A61K31/341; A61K47/26; A61K9/20; A61K31/341; A61K47/26; (IPC1-7): A61K45/06; A61K31/35; A61K47/26

- **European:** A61K9/20H4B; A61K31/341; A61K47/26

Application number: JP19950509897T 19950912

Priority number(s): WO1995EP03572 19950912; GB19940018530 19940914

Also published as:

 WO9608238 (A1)
 EP0777470 (A1)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP10511637T

Abstract of corresponding document: **WO9608238**

The present invention relates to a method and pharmaceutical compositions for improving the absorption of drug substances, especially histamine H2-receptor antagonists, such as ranitidine, following oral administration.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平10-511637

(43)公表日 平成10年(1998)11月10日

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 K 45/06
31/35
47/26

識別記号

ACL

F I

A 6 1 K 45/06
31/35
47/26

ACL
E

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁)

(21)出願番号 特願平8-509897
(86) (22)出願日 平成7年(1995)9月12日
(85)翻訳文提出日 平成9年(1997)3月13日
(86)国際出願番号 PCT/EP95/03572
(87)国際公開番号 WO96/08238
(87)国際公開日 平成8年(1996)3月21日
(31)優先権主張番号 9418530.3
(32)優先日 1994年9月14日
(33)優先権主張国 イギリス(GB)

(71)出願人 グラクソ、グループ、リミテッド
イギリス国ミドルセックス、グリーンフォード、パークレー、アベニュー、グラクソ、
ウェルカム、ハウス(番地なし)
(72)発明者 パイ、アラン
イギリス国ミドルセックス、グリーンフォード、グリーンフォード、ロード(番地なし)
グラクソ、リサーチ、アンド、ディベロブメント、リミテッド内
(74)代理人 弁理士 佐藤 一雄(外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヒスタミンH▲下2▼-アンタゴニストの吸収を増強するためのグルコースのようなバラセルラーアクションエンハンサーの使用

(57)【要約】

本発明は、経口投与後における薬物、特にヒスタミンH₁-レセプターアンタゴニスト、例えば、ラニチジン、の吸収を改良する方法および医薬組成物に関する。

【特許請求の範囲】

1. ヒスタミンH₂レセプターアンタゴニスト、またはその生理学上許容される塩と、1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーとを含む、経口使用のための医薬組成物。
2. パラセルラー吸収エンハンサーがグルコースである、請求項1に記載の組成物。
3. パラセルラー吸収エンハンサーが、ガラクトース、マンノース、3-O-メチルグルコース、キシロース、リボース、アラビノース、リブロース、フルクトースおよびソルボースから選択される、請求項1に記載の組成物。
4. パラセルラー吸収エンハンサーが、ガラクトース、マンノース、3-O-メチルグルコースおよびキシロースから選択される、請求項3に記載の組成物。
5. ヒスタミンH₂レセプターアンタゴニストがラニチジンまたはその生理学上許容される塩である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。
6. ラニチジン塩酸塩を含有する請求項5記載の組成物。
7. 遊離塩基の重量として表される25～300mgのラニチジンを含有する請求項5または6記載の組成物。
8. 1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーがヒスタミンH₂アンタゴニストの吸収を有意に増強することを特徴とする、胃腸障害治療用医薬の製造のための請求項1～7のいずれか一項に記載の組成物の使用。
9. パラセルラー吸収エンハンサーがヒスタミンH₂アンタゴニストの吸収を有意に増強することを特徴とする、請求項1～7のいずれか一項において定義した医薬組成物の有効量を患者に経口投与することを含む胃腸障害を治療する方法。
10. 1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーがヒスタミン

H₂アンタゴニストの吸収を有意に増強することを特徴とする、胃腸障害の治療において同時に、別々にまたは順次に使用するための医薬を製造するためのヒスタミンH₂レセプターアンタゴニスト、またはその生理学上許容される塩、

および1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーの使用。

【発明の詳細な説明】

ヒスタミンH₂ーアンタゴニストの吸収を増強するための

グルコースのようなパラセルラー吸収エンハンサーの使用

本発明は、経口投与後における薬物、特にヒスタミンH₂ーレセプターアンタゴニスト、例えば、ラニチジン (ranitidine) の吸収を改良する方法に関する。

ヒスタミンH₂ーレセプターアンタゴニストは好ましくは経口的に投与されそして、経口投与後、パラセルラー的に (paracellularly) (すなわち、腸粘膜の細胞間の緊密な結合を介して) 吸収される。ヒスタミンH₂ーレセプターアンタゴニストは治療を行うための経口投与後に十分によく吸収されるが、薬物吸収の増強は有利であろう。なぜなら、この増強はより低い投与量を有効とする (吸収の程度を増強する) ことができ、症状の軽減をいっそう急速にする (吸収速度を増強する) からである。

ある種の単糖類およびアミノ酸は細胞骨格の収縮を刺激して、パラセルラー (paracellular) 空間を高分子量の分子が通過するために十分な大きさに開くことが報告された。したがって、N e l l a n s (Nellans, H. N. , Adv. Drug Delivery , 1991; 7:339-364) は、小さいペプチドおよびペプチド模倣物質の経口的送出を増強するために、パラセルラー経路の操作を使用することができることを示唆した。しかしながら、今まで、腸の吸収に対するグルコースのような栄養物質の作用の報告は矛盾しかつ確定的でない。いくつかのインビトロモデルはグルコースがパラセルラー吸収を増強できることを示唆した。しかしながら、N e l l a n s (上記参照) はインビボにおいて内腔グルコースを使用して吸収に対する陽性の作用を観察することができなかった。このことは、吸収の増加がほとんどあるいはまったく観察されないような分泌水の流れにより、陽性のイン

ビトロの結果がインビボにおいて相殺されうることを示唆している。しかしながら、ジドブジン (zidovudine) を使用する無傷のラットにおける研究 (Fleisher D. , et al. , Pharm. Res. , 7, no. 9, Suppl. , S154, 1990) は、D-グルコースがジドブジンのパラセルラー吸収に対して陽性の作用を有することを示唆している。パラセルラー吸収エンハンサーがヒスタミンH₂ーレセプターアンタゴニスト

または同様な薬物の吸収を増強できるという示唆は、今まで存在しない。

投与後における薬物、特にヒスタミンH₂-レセプターアンタゴニストを有意に増強する方法が見出された。

したがって、本発明は、1つの面において、経口的に投与された薬物、特にヒスタミンH₂-レセプターアンタゴニスト、例えば、ラニチジン、またはその生理学上許容される塩の吸収を有意に増強するために、1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーを使用することを提供する。

他の面において、本発明は、1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーがヒスタミンH₂-アンタゴニストの吸収を有意に増強することを特徴とする、胃腸障害の治療において同時に、別々にまたは順次に使用するための医薬の製造における、ヒスタミンH₂-レセプターアンタゴニスト、またはその生理学上許容される塩、および1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーの使用を提供する。

他の面において、本発明は、1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーがヒスタミンH₂-アンタゴニストの吸収を有意に増強することを特徴とする、胃腸障害の治療のための医薬を製造するための、ヒスタミンH₂-レセプターアンタゴニスト、またはその生理学上許容される塩と、1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーとを含んでなる、経口的に投与できる医薬組成物の使用を提供する。

他の面において、本発明は、パラセルラー吸収エンハンサーがヒスタミンH₂-アンタゴニストの吸収を有意に増強することを特徴とする、ヒスタミンH₂-レセプターアンタゴニスト、またはその生理学上許容される塩と、1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーとを含んでなる医薬組成物の有効量を患者に経口投与することを含んでなる、胃腸障害を治療する方法を提供する。

用語「パラセルラー吸収エンハンサー」は、本明細書において使用するとき、パラセルラー吸収を増強する任意の化合物を包含する。例えば、パラセルラー吸収エンハンサーは、栄養の中に天然に存在するものである。パラセルラー吸収エンハンサーは、炭水化物、例えば、単糖類、例えば、グルコース、ガラクトース

、マンノース、3-O-メチルグルコース、キシロース、リボース、アラビノース、リブロース、フルクトースおよびソルボースを包含する。単糖類は、それらのD-型またはL-型のものを使用することができる。単糖類が天然に存在する場合、天然に存在する型が好ましい。

好ましいパラセルラー吸収エンハンサーは、グルコース、例えば、D-グルコースを包含する。パラセルラー吸収エンハンサーの他の好ましいグループは、ガラクトース、例えば、D-ガラクトース、マンノース、例えば、D-マンノース、3-O-メチルグルコース、例えば、3-O-メチルD-グルコース、キシロース、例えば、D-キシロースを包含する。

本発明において使用する1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーは可逆的型であるもの、例えば、作用部位にエンハンサーがもはや存在しないとき、吸収の増強作用を急速に減少する型のものであろうことが理解されるであろう。上記において特別に記載したパラセルラー吸収エンハンサーのすべては可逆的型のものである。

パラセルラー吸収エンハンサーは単独でまたは組み合わせで使用することができる。

国際特許明細書第WO 94/08560号には、咀嚼可能な基剤としてなかでもグルコースを有する咀嚼可能なラニチジン錠剤が記載されている。国際特許明細書第WO 94/08560号に記載の咀嚼可能な錠剤は、本発明から排除される。

用語「胃腸障害」は、本明細書において使用するとき、胃腸管の疾患または他の障害を包含し、例えば、胃酸过多、食物または飲料の耽溺、酸胃 (acid stomach)、酸性胃 (sour stomach)、胸やけ／逆流、胸やけ、例えば、エピソード胸やけ、夜間胸やけおよび食物誘導胸やけ、胃炎および消化不良、十二指腸および胃の潰瘍、反射性食道炎およびゾリンジャー・エリソン症候群を包含する。

治療に対する言及は確立される症候群の予防ならびに軽減を包含することを意図することが理解されるであろう。

本発明において使用できるヒスタミンH₂-レセプターアンタゴニストは、ラ

ニチジン、シメチジン、ファモチジンおよびニザチジン、およびそれらのその薬学上許容される塩を包含する。本発明において使用するために好ましいヒスタミンH₂レセプターアンタゴニストは、ラニチジンおよびその生理学上許容される塩である。このようなその薬学上許容される塩は、無機または有機の酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩およびアスコルビン酸塩を包含する。ラニチジンの特に好ましい塩は塩酸塩である。

本発明において使用するための他のラニチジン塩は、ビスマスとカルボン酸、特に酒石酸および、さらに特にクエン酸との複合体と、ラニチジンとの間で形成された塩である。このクラスの好ましい塩は、クエン酸ラニチジンビスマスである。

バラセルラー吸収エンハンサーは、それらの塩から解離後に、ヒスタミンH₂

レセプターアンタゴニストの吸収を増強することが理解されるであろう。

前述したように、バラセルラー吸収エンハンサーは経口投与後に薬物の吸収を有意に増強することが見出された。驚くべきことには、吸収の程度および速度の両方は増強される。ヒスタミンH₂レセプターアンタゴニストの場合において、吸収の程度および速度は増強され、吸収速度は予期せざるほどに、驚くべきほどに大きい程度に増加される。したがって、ラニチジンの場合において、ヒトのボランティアにおける吸収速度は、適当な対照と比較して、80%より大きく増加した。

したがって、他の面によれば、本発明は、ヒスタミンH₂レセプターアンタゴニストを1種または2種以上のバラセルラー吸収エンハンサーと同時に、別々にまたは順次に投与することによって、ヒスタミンH₂レセプターアンタゴニスト、またはその生理学上許容される塩の吸収速度を有意に増強する方法を提供する。

薬物、例えば、ヒスタミンH₂レセプターアンタゴニストと、1種または2種以上のバラセルラー吸収エンハンサーとは、同時および/または順次の使用のための別々の医薬組成物の形態で共投与することができる。好ましくは、薬物、例えば、ヒスタミンH₂レセプターアンタゴニストと、1種または2種以上の

パラセルラー吸収エンハンサーとは、有効量の活性成分を含んでなる、経口使用のための単一の医薬組成物として投与される。

したがって、他の面によれば、本発明は、ヒスタミンH₂-レセプターアンタゴニスト、またはその生理学上許容される塩と、1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーとを含んでなる経口使用のための医薬組成物を提供する。

本発明による特に適当な医薬組成物は、発泡性錠剤または顆粒、分散性錠剤または液状シロップまたは懸濁液である。発泡性錠剤または顆粒は特に好ましい。

本発明による医薬組成物がラニチジンを含有する咀嚼可能な錠剤であるとき、パラセルラー吸収エンハンサーは好ましくはガラクトース、マンノース、3-O

-メチルグルコース、キシロース、リボース、アラビノース、リブロース、フルクトースまたはソルボースである。

経口投与のために、医薬組成物は、例えば、錠剤またはカプセル剤の形態を取ることができ、このような形態は慣用手段により薬学上許容される賦形剤、例えば、結合剤（例えば、前ゼラチン化トウモロコシ澱粉、ポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、ラクトース、微結晶質セルロースまたはリン酸水素カルシウム）；滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ）；崩壊剤（例えば、ジャガイモ澱粉またはグリコール酸ナトリウム澱粉）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を使用して製造される。錠剤はこの分野においてよく知られている方法によりコーティングすることができる。経口投与のための液状調製物は、例えば、溶液、シロップ剤または懸濁液の形態を取ることができるか、または使用前に水または他の適当なビヒクルで構成するための乾燥製品として提供することができる。このような液状調製物は、慣用手段により薬学上許容される添加剤、例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体または水素化食用脂肪）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシアゴム）；非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコールまたは植物油留分）；および保存剤（例えば、メチルまたはプロピル-p-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸）を使用して調製することができる。調製物は、また、必要に応じて

緩衝化塩、香味剤、着色剤および甘味剤を含有する。

適当な処方法はこの分野において知られており、そして下記の特許明細書に記載されている方法を包含する：英國特許明細書第2198352号（液状調製物）、第2219940号（発泡性錠剤）、第2218333号（ラニチジンレジネート）、第2218336号（薄層コーテッドカプセル剤）、第2229094号（ゼラチンカプセル剤）、第2262445号（パルス放出性処方物）、

欧州特許明細書第349103号、第459695号、第473431号、第523847号および第538034号（咀嚼可能な錠剤）、第542364号（調節放出性処方物）、国際特許明細書WO92/21328号（咀嚼可能な組成物）、第WO94/08560号（咀嚼可能な錠剤）、第WO94/05260号（水性組成物）、第WO94/08576号（脂質被覆顆粒）、カナダ国特許明細書第2068366号（味覚遮蔽粉剤）、米国特許明細書第5169864号および第55304571号（水性組成物）にこれらの特許明細書は引用することによって本明細書の一部とされる）。1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーを慣用手順により前述の処方物の中に混入することができる。

ヒスタミンH₂-レセプターアンタゴニストおよび1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーは、所望ならば、1種または2種以上の他の治療薬と組み合わせて投与することができ、そして慣用法において任意の慣用ルートによる投与のために処方することができる。当業者は適当な投与量を容易に理解するであろう。例えば、ヒスタミンH₂-レセプターアンタゴニストおよび1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーは、制酸薬、例えば、炭酸カルシウム、鎮痛薬、抗鼓腸薬、グルコピラノシド、アルギネット、胃腸運動薬、または抗ヒスタミン薬、またはそれらの組み合わせと組み合わせて投与することができる。例えば、適当な組み合わせの処方物は下記の特許明細書に記載されている：国際特許明細書WO92/00102号、WO93/12779号およびWO93/21932号（制酸薬との組み合わせ）、WO94/07541号（(s)-イップロフェン塩との組み合わせ）、WO95/01784号（グルコピラノシドとの組み合わせ）、WO95/01792号（抗ヒスタミンとの組み合わせ）

)、WO/01795号（アルギネットとの組み合わせ）、WO 95/0180
3号（胃腸運動薬との組み合わせ）、欧州特許明細書第426479号および第
571217号（抗鼓腸薬との組み合わせ）および英国特許明細書第21051
9

号（NSAIDとの組み合わせ）および第2222772号（アルギネットとの組み合わせ）（これらの特許明細書は引用することによって本明細書の一部とされる）。1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーを慣用手順により前述の処方物の中に混入することができる。

本発明において使用する1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーの量は、吸収増強作用を提供するために十分であることが理解されるであろう。

したがって、本発明による方法および組成物において使用する薬物、例えば、ヒスタミンH₂-アンタゴニスト／1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーは、1:1～1:1000（重量）、例えば、1:4～1:300、例えば、1:4～1:150、特に1:80または1:40（重量）の範囲である。

本発明に従い使用するヒスタミンH₂-レセプターアンタゴニストの量は、好ましくは、10～800mg／投与単位の範囲である。例えば、ラニチジンを使用するとき、組成物中のラニチジンの量は、遊離塩基の重量として表して、好ましくは10～600mg、より好ましくは25～300mg、例えば、25、75、125または150mgの範囲である。

単位投与量（例えば、本発明による1つの錠剤の中に含有される）は、使用する単位投与量、治療すべき症状の特質および重篤度、および患者の年令および体重に依存して、1回／日まで投与することができる。

咀嚼可能な錠剤は、混合、造粒、乾燥、配合、圧縮および包装の慣用の段階を使用して製造できる。

適當な咀嚼可能な錠剤のコアは、慣用方法において、例えば、英国特許明細書第2084580号（これは引用することによって本明細書の一部とされる）に記載されている方法に類似する方法において製造できる。したがって、例えば、

要求される量のラニチジンまたはその塩、1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサー、滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび必要に応じて

薬学上許容される崩壊剤、例えば、クロスカルメロースナトリウムを混合し、圧縮して錠剤コアにする。

嚥下可能な錠剤は、好都合には、慣用手順に従い水性または有機の技術により薄層コーティングされる。好ましい薄層コートは英国特許明細書第2218336号（これは引用することによって本明細書の一部とされる）に記載されている。

発泡性処方物は、慣用方法において、例えば、英国特許明細書第2219940号（これは引用することによって本明細書の一部とされる）に記載されている方法に類似する方法において製造できる。したがって、例えば、ラニチジンまたはその塩、モノアルカリ金属クエン酸塩、およびアルカリ性炭酸塩または重炭酸塩を、例えば、1種または2種以上のパラセルラー吸収エンハンサーおよび適当な賦形剤と配合し、所望ならば、造粒することができる。製造法が造粒を包含する場合、造粒の前に1種または2種以上の香味剤を添加すべきである。甘味剤を造粒の前後に添加することができる。錠剤は、例えば、錠剤化の助剤として滑剤を使用して、粉末の配合物または粒体を圧縮することによって製造することができる。

下記は本発明による医薬組成物の非限定的例の説明である。オパスプレイ（O passplay）ホワイトK-1-7000は、工業用メチルカスピリッツ中の二酸化チタンおよびヒドロキシプロピルセルロースの懸濁液である。オパドライ（Opadry）イエローYS-1-12606は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、二酸化チタン、トリアセチンおよび酸化鉄イエローの混合物である。オパスプレイおよびオパドライの双方は、コロルコン・インコーポレーテッド（Colorcon Inc.）（米国フィラデルフィア州ウェストポート）の商品名である。

下記の実施例において、例示したパラセルラー吸収エンハンサーの代わりに、本明細書に記載する任意の適当なパラセルラーまたは吸収エンハンサーを使用す

ることができる。したがって、例えば、D-グルコースの代わりに、D-ガラクトース、マンノース、3-O-メチルグルコースまたはキシロースを使用することができる。

実施例1 咀嚼可能な錠剤

| 成 分 | mg/錠剤 |
|--------------------------|--------|
| ラニチジンHC1 | 28.0 |
| D-ガラクトース | 2268.0 |
| アスパルテーム | 37.5 |
| ボビドン | 50.0 |
| ペパーミント香味剤 | 41.5 |
| シリカゲル | 50.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 25.0 |
| イソプロピルアルコール ⁺ | 適量 |

+ 最終生成物の中に存在しない。

実施例2 吸下錠剤

| 錠剤コア | mg/錠剤 |
|------------------|--------|
| ラニチジンHC1 | 28.0 |
| D-グルコース | 263.75 |
| クロスカルメロースナトリウムA型 | 6.00 |
| ステアリン酸マグネシウム | 2.25 |
| 目標圧縮重量 | 300mg |

| 薄層コート | w/w% | 単位量 (mg/錠剤) * |
|-------------------|------|------------------|
| メチルヒドロキシプロピルセルロース | 4.0 | 11.3 |
| オパスプレイホワイトK-1-700 | 3.3 | 4.7 |
| イソプロピルアルコール** | 26.3 | 適量 |
| ジクロロメタン** | 66.4 | 適量 |

* 錠剤当たりの薄層コートの量は、プロセスの効率に依存して、前述の量より少なくすることができる。

** 最終生成物の中に存在しない。

実施例3 嘸下錠剤

| 錠剤コア | 単位量 (mg/錠剤) |
|--------------|----------------|
| ラニチジンHCl | 28.000 |
| 微結晶質セルロース | 92.875 |
| D-キシロース | 28.0 |
| ステアリン酸マグネシウム | 1.125 |
| 合計の圧縮重量 | 150.00 |

| 薄層コート | 単位量 (mg/錠剤) |
|---------------------|----------------|
| オパドライイエローYS-1-12606 | 6.75 |
| 精製水 | 42.34 |

** プロセシングの間に除去される

実施例4 発泡性錠剤

| | (a) mg/袋 | (b) mg/袋 | (c) mg/袋 | (d) mg/袋 |
|----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| ラニチジンHCl | 168.0 | 168.0 | 168.0 | 84.0 |
| D-グルコース | 3000.0 | 3000.0 | 3000.0 | 3000.0 |
| 無水クエン酸モノナトリウム | 840.0 | 838.0 | 935.0 | 467.5 |
| 重炭酸ナトリウム | 836.0 | 834.0 | 267.0 | 133.5 |
| サッカリンナトリウム | 11.0 | - | - | - |
| アスパルテーム | - | 30.0 | 30.0 | 15.0 |
| ポリビニルピロリドン | 40.0 | 40.0 | 40.0 | 20.0 |
| 安息香酸ナトリウム | 80.0 | 60.0 | 60.0 | 30.0 |
| レモン香味粉末 | 25.0 | - | - | - |
| オレンジ香味粉末 | - | 20.0 | 適量 | 適量 |
| グレープフルーツ香味粉剤 | - | 10.0 | 適量 | 適量 |
| 造粒のための製剤用アルコール | | | | |

実施例 5 発泡性粒体

| | (a) mg/袋 | (b) mg/袋 |
|----------------|-------------|-------------|
| ラニチジンHCl | 168.0 | 84.0 |
| D-グルコース | 3000.0 | 3000.0 |
| 無水クエン酸モノナトリウム | 618.72 | 309.36 |
| 重炭酸ナトリウム | 615.78 | 307.89 |
| アスパルテーム | 22.50 | 11.25 |
| ポリビニルピロリドン | 52.50 | 26.25 |
| オレンジ香味粉剤 | 15.0 | 7.50 |
| グレープフルーツ香味粉剤 | 7.50 | 3.75 |
| 造粒のための製剤用アルコール | | |

実施例 6 経口液体

| ラニチジンの量／10ml | (a) 150mg | (b) 75mg |
|-----------------|--------------|-------------|
| ラニチジン H C 1 | 1.68g | 8.4g |
| D-グルコース | 10.0g | 10.0g |
| エタノール | 7.5g | 7.5g |
| オルトリン酸二水素カリウム | 0.095g | 0.095g |
| 無水オルトリン酸水素二カリウム | 0.350g | 0.350g |
| ヒドロキシプロピルメチル | | |
| セルロース | 適量 | 適量 |
| 保存剤 | 適量 | 適量 |
| 甘味剤 | 適量 | 適量 |
| 香味剤 | 適量 | 適量 |
| 精製水 B P | 100mlとする量 | 100mlとする量 |

生物学的データ

8人の健康なボランティアにおける交叉試験を実施して、ラニチジンの吸収の速度および程度に対する0.0、0.3、1.0、および3.0gのD-グルコースの作用を調べた。50mlの水の中に溶解したラニチジン塩酸塩(75mg)およびD-グルコース(0.3、1.0、または3.0g)の溶液を別々の場合にボランティアに与え、次いで水道水を与えた。血漿ラニチジン濃度を測定するための血液の試料を、投与後6時間まで採取した。

8人の健康なボランティアにおける第2の交叉試験を実施して、ラニチジンの吸収の速度および程度に対する11および22gのD-グルコースの作用を調べた。この研究において、100mlの水の中に溶解したラニチジン塩酸塩(150mg)およびD-グルコースの溶液を使用した。投与後10時間までの濃度を測定した。双方の研究からの結果を組み合わせて下記表において要約する：

| D-グルコース の投与量 (g) | ラニチジンHCl の投与量 (mg) | 増加% | |
|---------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|
| | | 吸収速度 ^a | 吸収の程度 ^b |
| 0.3 | 75 | 16% | 7% |
| 1.0 | 75 | 16% | 11% |
| 3.0 | 75 | ** 43% | 19% |
| 11 | 150 | ** 70% | 14% |
| 22 | 150 | ** 82% | * 17% |

a 投与後0～2時間の血漿ラニチジン濃度／時間の曲線の下の部分的面積を使用して測定した。

b 0から最後の定量可能な血漿ラニチジン濃度の時間までの曲線の下の合計の面積を使用して測定した。

* 統計学的に有意である $p < 0.05$

** 統計学的に有意である $p < 0.01$

[国際調査報告]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int: xial Application No
PCT/EP 95/03572

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/00 A61K31/415 A61K31/31 A61K9/20 A61K47/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | WO,A,94 08560 (GLAXO GROUP LIMITED) 28 April 1994 cited in the application see claims 1-10 --- | 1,2,5-10 |
| Y | US,A,5 219 563 (STEPHEN J. DOUGLAS ET AL.) 15 June 1993 see column 3, line 3 - line 45 --- | 3,4 |
| Y | WO,A,92 04893 (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2 April 1992 see page 3, paragraph 3 see page 4, paragraph 3; examples 1-9 --- | 3,4 |
| | | -/- |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 1996

Date of mailing of the international search report

16.02.96

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tzschoppe, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 95/03572

(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to Claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| Y | J.PHARM.SCI., vol. 82, no. 3, 1993 pages 857-872, JENNIFER B. DRESSMAN ET AL. 'Gastrointestinal parameters that influence oral medications' see page 861, right column, paragraph 3 --- | 3,4 |
| P,Y | J.PHARM.EXP.THER., vol. 274, no. 2, 1995 pages 826-832, G.FRICKER ET AL. 'Enteral absorption of octreotide: Modulation of intestinal permeability by distinct carbohydrates' see abstract --- | 3,4 |
| Y | PHARM. RES., vol. 6, no. 4, 1989 pages 332-337, DAVID FLEISHER ET AL. 'Nutrient influences on rat intestinal phenytoin uptake' see abstract --- | 3,4 |
| Y | LIFE SCIENCES, vol. 54, no. 25, 1994 pages 1977-1985, ZHENZE HU ET AL. 'The intestinal uptake of "enzymatically-stable" peptide drugs in rats as influenced by D-glucose in situ' see abstract ----- | 3,4 |

Form PCT/ISA/210 (continuation of record sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 95/03572

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|---|--|
| WO-A-9408560 | 28-04-94 | AU-B- 5143493 CA-A- 2147000 CZ-A- 9500944 EP-A- 0664697 NO-A- 951432 PL-A- 308356 ZA-A- 9307544 | 09-05-94 28-04-94 18-10-95 02-08-95 12-05-95 24-07-95 21-04-94 |
| US-A-5219563 | 15-06-93 | AU-B- 624613 AU-B- 3461789 BE-A- 1002159 CA-A- 1337272 CH-A- 679011 CN-B- 1027133 DE-A- 3915347 DK-B- 168934 FI-B- 92060 FR-A- 2631232 GB-A,B 2218333 GR-B- 1000358 HK-A- 45094 IE-B- 60722 IL-A- 90245 JP-A- 2111719 LU-A- 87515 NL-A- 8901188 NO-B- 175131 PT-B- 90523 SE-A- 8901671 SG-A- 48194 RU-C- 2033155 US-A- 5032393 | 18-06-92 16-11-89 14-08-90 10-10-95 13-12-91 28-12-94 16-11-89 11-07-94 15-06-94 17-11-89 15-11-89 30-06-92 13-05-94 10-08-94 12-04-94 24-04-90 12-06-90 01-12-89 30-05-94 31-10-94 12-11-89 25-11-94 20-04-95 16-07-91 |
| WO-A-9204893 | 02-04-92 | AU-B- 8546591 EP-A- 0548238 JP-T- 6501003 NZ-A- 239784 | 15-04-92 30-06-93 27-01-94 26-05-94 |

Form PCT/ISA/310 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG
, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN,
TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG),
AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, C
H, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB
, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, M
K, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO
, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM,
TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72) 発明者 エバンス, ジル

イギリス国ハートフォードシャー、ウェ
ア、パーク、ロード（番地なし）グラク
ソ、リサーチ、アンド、ディベロプメン
ト、リミテッド内

(72) 発明者 ハックル, ポール デリック

イギリス国ハートフォードシャー、ウェ
ア、パーク、ロード（番地なし）グラク
ソ、リサーチ、アンド、ディベロプメン
ト、リミテッド内

(72) 発明者 レイシー, ローレンス フランシス

イギリス国ミドルセックス、グリーンフォ
ード、グリーンフォード、ロード（番地な
し）グラクソ、リサーチ、アンド、ディベ
ロメント、リミテッド内

(72) 発明者 リュー, ピーター ジョン

イギリス国ビショップス、ストートフォー
ド、エルセナム、パーク、ロード、ギルブ
ス、オーク（番地なし）

THIS PAGE BLANK (USPTO)